



## **Rekomendacja nr 64/2018**

**z dnia 6 lipca 2018 r.**

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Teldipin  
(telmisartanum+amlodipinum), tabletki, 80 mg + 5 mg, 28 tabl;  
Teldipin (telmisartanum+amlodipinum), tabletki 80 mg + 10 mg, 28  
tabl; Teldipin (telmisartanum+amlodipinum), tabletki 40 mg + 10  
mg, 28 tabl; Teldipin (telmisartanum+amlodipinum), tabletki 40 mg  
+ 5 mg, 28 tabl. we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na  
dzień wydania decyzji**

**Prezes Agencji rekomenduje** objęcie refundacją produktu leczniczego Teldipin (telmisartanum+amlodipinum), tabletki, 80 mg + 5 mg, 28 tabl., kod EAN: 5909991338701; Teldipin (telmisartanum+amlodipinum), tabletki 80 mg + 10 mg, 28 tabl., kod EAN: 5909991338787; Teldipin (telmisartanum+amlodipinum), tabletki 40 mg + 10 mg, 28 tabl., kod EAN: 5909991338626; Teldipin (telmisartanum+amlodipinum), tabletki 40 mg + 5 mg, 28 tabl., kod EAN: 5909991338541 we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji.

### **Uzasadnienie rekomendacji**

**Prezes Agencji**, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za zasadne finansowanie wnioskowanej technologii.

Wnioskowany lek składa się z dwóch substancji leczniczych: telmisartanu oraz amlodypiny. Obie te substancje są aktualnie refundowane w postaci pojedynczych produktów leczniczych. W ramach analizy klinicznej, nie przedstawiono badań klinicznych bezpośrednio porównujących skuteczność produktu złożonego telmisartan + amlodypina z telmisartanem i amlodypiną w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach.

Analiza kliniczną oparto o porównanie pośrednie, w ramach którego oceniono skuteczność wnioskowanej technologii względem punktów końcowych takich jak: odpowiedź na leczenie na podstawie uzyskania kontroli ciśnienia tętniczego krwi, odpowiedź na leczenie na podstawie redukcji ciśnienia tętniczego krwi, zmiana rozkurczowego ciśnienia krwi. Przeprowadzone porównania w przeważającej części nie wykazały istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w odniesieniu do ww. punktów



końcowych. Brak różnic odnotowano nie tylko w populacji ogólnej, ale również w subpopulacjach z ciężkim ciśnieniem oraz z cukrzycą.

Wyniki analizy ekonomicznej wskazały, że stosowanie preparatu złożonego w porównaniu z lekami w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach jest tańsze z perspektywy płatnika publicznego, ale droższe z perspektywy pacjenta. Można więc wskazać, że oszczędności po stronie płatnika publicznego uzyskane są kosztem wzrostu wydatków pacjenta.

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi w leczeniu skojarzonym warto wykorzystywać preparaty złożone, które są stałym połączeniem dwóch leków. Zgodnie z rekomendacjami pozwala to osiągnąć poprawę w skuteczności leczenia oraz stosowania się pacjentów do zaleceń lekarskich poprzez uproszczenie schematu leczenia.

Mając na uwadze powyższe Prezes Agencji rekomenduje finansowanie wnioskowanej technologii pod warunkiem, że nie spowoduje to zwiększenia wydatków zarówno po stronie płatnika publicznego jak i pacjenta.

### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Teldipin (telmisartanum+amlodipinum), tabletki, 80 mg + 5 mg, 28 tabl., kod EAN: 5909991338701 – proponowana cena zbytu netto to [REDACTED]
- Teldipin (telmisartanum+amlodipinum), tabletki 80 mg + 10 mg, 28 tabl., kod EAN: 5909991338787 – proponowana cena zbytu netto to [REDACTED]
- Teldipin (telmisartanum+amlodipinum), tabletki 40 mg + 10 mg, 28 tabl., kod EAN: 5909991338626 – proponowana cena zbytu netto to [REDACTED]
- Teldipin (telmisartanum+amlodipinum), tabletki 40 mg + 5 mg, 28 tabl., kod EAN: 5909991338541 – proponowana cena zbytu netto to [REDACTED]

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: 30%, lek dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń, w ramach istniejącej grupy limitowej (45.0, Antagoniści angiotensyny II – produkty jednoskładnikowe i złożone). Wnioskodawca nie zaproponował instrumentu dzielenia ryzyka.

### **Problem zdrowotny**

Nadciśnienie tętnicze (NT) to stan charakteryzujący się ciśnieniem tętniczym skurczowym o wartości  $\geq 140$  mm Hg i/lub ciśnieniem tętniczym rozkurczowym  $\geq 90$  mm Hg. Nadciśnienie tętnicze dzieli się na pierwotne (ok. 90% przypadków) i wtórne (ok. 10% przypadków), klasyfikacja jest zależna od przyczyny choroby.

Nadciśnienie tętnicze pierwotne to trwałe podwyższenie ciśnienia tętniczego spowodowane czynnikami genetycznymi i środowiskowymi, które zaburzają regulację ciśnienia tętniczego. W pierwotnej odmianie choroby nie da się jednoznacznie określić przyczyny choroby. Natomiast przyczyny nadciśnienia tętniczego wtórnego można ustalić.

Według badań NATPOL 2011, nadciśnienie tętnicze występuje u 32% dorosłych Polaków poniżej 80 lat. Opisywana choroba jest częściej spotykana u mężczyzn niż u kobiet (35% do 29%), a wykrywalność NT wynosi 70%. Odsetek chorych z kontrolowanym NT wynosi 26%. Obniżenie ciśnienia tętniczego wiąże się ze zmniejszeniem ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych oraz zgonu.

## **Alternatywna technologia medyczna**

W związku z faktem, że produkt leczniczy Teldipin może być stosowany tylko jako leczenie zastępcze u pacjentów skutecznie leczonych za pomocą stosowanych jednocześnie telmisartau i amlodypiny, podawanych w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym (FDC – ang. fixed-dose combinations), za terapię alternatywną należy uznać telmisartan i amlodypinę podawane jednocześnie w postaci osobnych tabletek (FC – ang. free-drug combinations).

## **Opis wnioskowanego świadczenia**

W skład leku Teldipin wchodzi dwie substancje lecznicze: telmisartan (TELM), amlodypina (AMLO).

Telmisartan jest antagonistą receptora dla angiotensyny II (typu AT1), czynnym po podaniu doustnym. Natomiast amlodypina jest inhibitorem napływu jonów wapnia należącym do grupy dihydropirydyny (bloker wolnych kanałów wapniowych lub antagonistą jonów wapniowych) i hamuje przezłonowy napływ jonów wapnia do komórek mięśnia sercowego i komórek mięśni gładkich naczyń krwionośnych.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Teldipin jest wskazany w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego pierwotnego u pacjentów, u których ciśnienie tętnicze jest odpowiednio kontrolowane podczas jednoczesnego stosowania telmisartanu i amlodypiny w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym.

Wnioskowane wskazanie w pełni pokrywa się ze wskazaniem rejestracyjnym produktu leczniczego Teldipin.

## **Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa**

*Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.*

*Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.*

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących interwencję ocenianą z wybranym komparatorem. Dlatego też przeprowadzono porównanie pośrednie. W celu oceny skuteczności TELM+AMLO (FDC) vs TELM+AMLO (FC) włączono następujące badania:

- TEAMSTA-5 i Littlejohn 2009 – wspólną referencję stanowiła AMLO5 lub AMLO10;
- badania TEAMSTA-10 i Littlejohn 2009 – wspólną referencję stanowiła AMLO10;
- badania TEAMSTA Severe HTN i Littlejohn 2009 – wspólną referencję stanowiła AMLO10 lub TELM80.

Dodatkowo, w ramach analizy bezpieczeństwa włączono otwarte, jednoramienne badania długookresowe TEAMSTA-5 follow-up, TEAMSTA-10 follow-up. Ponadto uwzględniono badanie randomizowane TEAMSTA Protect I, gdzie grupa kontrolna nie stanowiła komparatora w niniejszej ocenie (porównano terapie złożone TELM80+AMLO10 z olmesartanem (OLM) 40 mg + hydrochlorotiazidem (HYDRO) 25 mg).

W zakresie opracowań wtórnych włączono jedną publikację *Neldam 2013* dotyczącą porównania zastosowania telmisartanu i amlodypiny względem monoterapii tymi lekami u chorych z nadciśnieniem tętniczym.

W celu oceny skuteczności posłużono się następującymi parametrami:

- NNH – ang. *number needed to harm*, liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego;
- NNT – ang. *number needed to treat*, liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego;
- OR – ang. *odds ratio*, iloraz szans;
- RD – ang. *risk difference*, różnica ryzyk.

#### Skuteczność kliniczna

W badaniach włączonych do analizy klinicznej wnioskodawcy nie oceniano całkowitego przeżycia pacjentów w ramach analizy skuteczności. W badaniu TEAMSTA Diabetes wystąpił jeden przypadek zgonu spowodowany hipokaliemią związaną z niezdiagnozowanym wcześniej rakiem oskrzeli, przypadek nie został uznany jako zgon związany z leczeniem. Podobnie w badaniu Littlejohn 2009 stwierdzono jeden przypadek zgonu niezwiązany z leczeniem. Z kolei w badaniach Littlejohn 2009a, TEAMSTA Severe HTN nie stwierdzono przypadków śmiertelnych, natomiast w publikacjach dot. badań TEAMSTA-5 i TEAMSTA-10 nie odniesiono się do liczby zgonów.

Wyniki dotyczące skuteczności produktu leczniczego Teldipin, które oceniono na podstawie przeprowadzonego, w ramach analizy głównej, porównania pośredniego TELM+AMLO (lek złożony/FDC) względem TELM+AMLO (terapia skojarzona/FC) wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie:

- odpowiedzi na leczenie na podstawie uzyskania kontroli ciśnienia tętniczego krwi,
- odpowiedzi na leczenie na podstawie redukcji ciśnienia tętniczego krwi,
- zmiany rozkurczowego ciśnienia krwi.

Wyniki istotne statystycznie wykazano w zakresie:

- na korzyść terapii FDC:
  - wyższym o 0,17 prawdopodobieństwem redukcji skurczowego ciśnienia tętniczego krwi (<140 mmHg lub redukcja o  $\geq 15$  mmHg) pomiędzy TELM80+AMLO5, a AMLO5 – RD=0,17 (95% CI: 0,04; 0,30), a NNT=6 (95%CI: 4; 25). Wartość OR nie była istotna statystycznie;
- na niekorzyść FDC:
  - niższej o 57% szansy uzyskania kontroli rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi (<90 mmHg) dla dawki TELM80 + AMLO10 – OR=0,43 (95% CI: 0,20; 0,93), wartość RD nie była istotna statystycznie;
  - niższym o 0,13 prawdopodobieństwem redukcji skurczowego ciśnienia tętniczego krwi (<140 mmHg lub redukcja o  $\geq 15$  mmHg) pomiędzy TELM80+AMLO10, a AMLO10 – RD= -0,13 (95% CI: -0,24; -0,02), a NNH=7 (95%CI: 4; 50). Wartość OR nie była istotna statystycznie;
  - iższym o 0,13 prawdopodobieństwem redukcji skurczowego ciśnienia tętniczego krwi (<140 mmHg lub redukcja o  $\geq 15$  mmHg) pomiędzy TELM80+AMLO10, a AMLO80 – RD= -0,13 (95% CI: -0,25; -0,01), a NNH=7 (95%CI: 4; 100). Wartość OR nie była istotna statystycznie;

### Bezpieczeństwo

W analizie bezpieczeństwa uwzględniono m.in. dane pochodzące z badań randomizowanych: TEAMSTA-5, TEAMSTA-10, TEAMSTA Severe HTN oraz TEAMSTA Diabetes. Zgodnie z wynikami badań w grupach otrzymujących lek złożony zdarzenia niepożądane związane z leczeniem ogółem występowały z częstością <10%, natomiast częściej (do 20%) występowały u chorych ze współistniejącą cukrzycą typu 2 oraz z ciężkim nadciśnieniem tętniczym.

W grupach otrzymujących lek złożony zdarzenia niepożądane ogółem występowały z częstością około 18-42%. Większość ze zdarzeń miała charakter łagodny (<25%), z kolei zdarzenia o ciężkim nasileniu występowały ogółem u <2% badanych. Zdarzenia niepożądane występowały częściej u chorych otrzymujących leczenie złożone z wykorzystaniem wyższych dawek TELM+AMLO oraz u chorych ze współistniejącą cukrzycą typu 2 oraz z ciężkim nadciśnieniem tętniczym.

Ciężkie zdarzenia niepożądane sercowo-naczyniowe występujące z częstością <1% zostały zaraportowane w badaniu *TEAMSTA Severe HTN*, gdzie odnotowano trzy przypadki związane z leczeniem: udar niedokrwienny mózgu, blok przedsionkowo-komorowy II stopnia, przemijający atak niedokrwienny oraz w badaniu *TEAMSTA Diabetes*, gdzie występowały niewydolność serca, zawał mięśnia sercowego.

W badaniach TEAMSTA-5 i TEAMSTA-10 u pacjentów nie zaobserwowano istotnych klinicznych zmian w EKG, częstotliwości pulsu oraz w parametrach laboratoryjnych. Podobnie w badaniu Littlejohn 2009 dotyczącym pacjentów przyjmujących terapię skojarzoną.

Porównanie pośrednie wykonano w odniesieniu do częstości występowania obrzęku obwodowego. Jest to jedno z najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w analizowanej populacji. W tym zakresie wykazano brak znamienych różnic pomiędzy TELM+AMLO w postaci leku złożonego względem TELM+AMLO w formie terapii skojarzonej (preparaty oddzielne), prawie dla wszystkich dawek. Istotną statycznie różnicę wykazano jedynie dla porównania TELM40+AMLO10 vs AMLO10. Stosowanie FDC wiązało się z ponad trzykrotnie wyższą szansą wystąpienia obrzęku obwodowego – OR=3,17 (95% CI: 1,11; 9,07), a NNH=8 (95% CI: 5; 33).

W ramach oceny długookresowego profilu bezpieczeństwa w analizie wnioskodawcy uwzględniono również wyniki z niepublikowanego badania *NCT00618774*, gdzie całkowity okres obserwacji wynosił 56 tygodni. W badaniu oceniano 2 schematy dawkowania leku: TELM40+AMLO5 (FDC) oraz TELM80+AMLO5 (FDC). W badaniu nie stwierdzono żadnych zgonów u chorych. Natomiast działania niepożądane odnotowano ogółem u mniej niż 10% osób. U chorych leczonych TELM40+AMLO5 oraz TELM80+AMLO5 działania niepożądane wystąpiły odpowiednio u 1,9-5,2% i 4,2-7,6% chorych, a w grupach TELM40+AMLO10 oraz TELM80+AMLO10 odpowiednio u 3,3% i 6,2% chorych.

### Skuteczność praktyczna

Wnioskodawca nie przedstawił danych odnośnie efektywności praktycznej wnioskowanej technologii.

### Dodatkowa analiza bezpieczeństwa

W ChPL Teldipin opisano działania niepożądane występujące dla każdej substancji osobno.

Do bardzo często ( $\geq 1/10$ ) występujących działań niepożądanych związanych z AMLO należy: obrzęk. Z kolei często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) występujące działania niepożądane to: senność, zawroty głowy, zaburzenia widzenia, ból głowy, kołatanie serca, nagłe zaczerwienienie skóry, zwłaszcza twarzy, duszność, ból brzucha, nudności, obrzęk okolicy kostek, zmęczenie oraz astenia.

W kontrolowanych badaniach z udziałem pacjentów z nadciśnieniem, całkowita częstość występowania działań niepożądanych podczas podawania telmisartanu była zazwyczaj porównywalna z grupą placebo (41,4% vs 43,9%). Ciężkie działania niepożądane związane ze stosowaniem leku to

reakcja anafilaktyczna i obrzęk naczynioruchowy (mogą wystąpić rzadko,  $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ) oraz ostra niewydolność nerek.

#### *Ograniczenia analizy*

Podstawowym ograniczeniem wiarygodności przedstawionych wyników jest fakt, że brak jest badań klinicznych dotyczących oceny skuteczności klinicznej technologii wnioskowanej względem TELM i AMLO stosowanymi oddzielnie w takich samych dawkach.

Dodatkowo na niepewność przedstawionych wyników wpływa fakt iż w analizowanych badaniach przestrzeganie zaleconego dawkowania było wysokie i wynosiło blisko 100%, co jest typowe dla badań kontrolowanych. W badaniu TEAMSTA-5 wynosiło 98,7%, TEAMSTA-10: 99%, TEAMSTA SEVERE HTN: 97,3%, TEAMSTA Diabetes: 98,1%, Littlejohn 2009: 98,4% oraz Littlejohn 2009a >96%. W rzeczywistej praktyce klinicznej poziom compliance może być jednak niższy, co w konsekwencji może przełożyć się na niższą skuteczność leczenia. Analiza skuteczności praktycznej pozwoliłaby na ocenę skuteczności związanej z rzeczywistym stosowaniem się pacjentów do zaleceń lekarskich. Dodatkowo istotnym ograniczeniem porównania pośredniego wyników badań TEAMSTA Severe HTN vs Littlejohn 2009 jest fakt, że uwzględnione grupy pacjentów różniły się pod względem wyjściowych wartości SBP, w badaniu TEAMSTA Severe HTN pacjenci mieli ciężkie nadciśnienie (średnia około 185 mmHg), natomiast w badaniu Littlejohn 2009 (publikacja Littlejohn 2009a) leczeniu poddano chorych z nadciśnieniem umiarkowanym do ciężkiego (średnia około 155 mmHg).

#### **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**

W ramach złożonych analiz nie przedstawiono instrumentu dzielenia ryzyka.

#### **Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

*Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.*

*Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.*

*Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.*

*Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.*

*Oszacowany próg opłacalności wynosi 134 514 PLN (3 x 44 838 PLN). Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.*

Celem analizy była ocena opłacalności leczenia produktem leczniczym Teldipin (telmisartan+amlodypina) stosowanym w leczeniu zastępczym dorosłych chorych z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym, które jest odpowiednio kontrolowane podczas stosowania telmisartanu i amlodypiny w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym, w ramach wykazu leków refundowanych wydawanych w aptece na receptę. Przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (NFZ+pacjenta) w rocznym horyzoncie czasowym.

W ramach analizy uwzględniono wyłącznie koszty leków.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie leku Teldipin w miejsce terapii skojarzonej telmisartanem i amlodypiną w osobnych preparatach jest tańsze zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i z perspektywy wspólnej odpowiednio o ok. [ ] oraz ok. [ ].

Zgodnie z wynikami analizy wrażliwości, największy wpływ na wyniki miały dwa scenariusze, w których lek Teldipin staje się terapią mniej opłacalną od komparatora:

- scenariusz zakładający utworzenie nowej grupy limitowej (perspektywa płatnika publicznego) – koszt inkrementalny wyniósł [ ] zł.
- scenariusz zakładający minimalny koszt terapii skojarzonej TELM+AMLO za 1 tabl. TELM i 1 tabl. AMLO (perspektywa wspólna) – koszt inkrementalny wyniósł [ ].

#### *Ograniczenia analizy*

Jednym z ograniczeń wpływających na niepewność przedstawionych wyników jest brak szczegółowych informacji dotyczących danych określonych jako „otrzymane od Zamawiającego”. W piśmie skierowanym do wnioskodawcy w sprawie niespełnienia wymagań minimalnych przez dostarczone analizy, Agencja zwróciła uwagę na brak podania informacji o wykorzystanym źródle danych. W odpowiedzi wnioskodawca przedstawił wyjaśnienie, iż dane te nie były dotychczas publikowane oraz, że dotyczą leków stosowanych w kopreskrypcji. Jednakże powyższe wyjaśnienie jest niewystarczające, gdyż nie jest możliwa pełna weryfikacja przedstawionego źródła, co z kolei przekłada się na brak możliwości sprawdzenia poprawności wartości liczbowych przedstawionych przez wnioskodawcę.

#### *Obliczenia własne Agencji*

W ramach obliczeń własnych Agencji przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów z perspektywy pacjenta. W tym celu wykorzystano model dostarczony przez wnioskodawcę.

Zgodnie z oszacowaniami Agencji stosowanie Teldipinu w miejsce terapii skojarzonej telmisartanem i amlodypiną w osobnych preparatach jest droższe z perspektywy pacjenta o ok. [ ] w rocznym horyzoncie czasowym oraz o ok. [ ] w horyzoncie miesięcznym.

#### **Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm)**

*Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.*

W omawianym przypadku zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji, ponieważ w analizie klinicznej nie przedstawiono randomizowanego badania klinicznego dowodzącego wyższości leku wnioskowanego do objęcia refundacją nad refundowanym komparatorem.

Wartość urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Teldipin wyliczona zgodnie z powyższym artykułem wynosi z perspektywy wspólnej:

- dla dawki 40 mg+ 5 mg – 18,99 PLN;
- dla dawki 40 mg + 10 mg – 23,97 PLN;
- dla dawki 80 mg + 5 mg – 32,98 PLN;
- dla dawki 80 mg + 10 mg – 37,95 PLN.

## Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.*

*Po pierwsze, analiza wpływu na budżet płatnika pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.*

*Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.*

*Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.*

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.*

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz pacjenta. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy w 1 i 2 roku wnioskowaną technologię stosować będzie odpowiednio [redacted] pacjentów.

W analizie wpływu na budżet uwzględniono jedynie koszty leków.

Wyniki analizy wskazują, że wnioskowana interwencja spowoduje:

- zmniejszenie wydatków z perspektywy płatnika:
  - w 1 roku – o 0,55 mln PLN;
  - w 2 roku – o 0,88 mln PLN;
- zmniejszenie wydatków z perspektywy wspólnej:
  - w 1 roku – o 0,32 mln PLN;
  - w 2 roku – o 0,51 mln PLN.

### Ograniczenia analizy

Podstawowym ograniczeniem wpływającym na niepewność przedstawionych jest przyjęcie przez wnioskodawcę założenia o braku pacjentów przyjmujących TELM i AMLO w postaci dwóch preparatów w II. roku refundacji. Również założenie o niestosowaniu obecnie przez żadnego pacjenta wnioskowanej technologii jest niezasadne – zgodnie z danymi NFZ w 2018 roku Teldipin został zrefundowany u 13 pacjentów (łącznie 24 opakowania) na podstawie art. 46 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2017 poz. 1938). Wielkość populacji docelowej oszacowano na podstawie danych refundacyjnych (komunikaty DGL NFZ) dotyczących produktów leczniczych zawierających telmisartan lub amlodypinę, bez uwzględnienia stosowania ich w skojarzeniu, z wykorzystaniem oszacowań dotyczących przejmowania rynku od produktów leczniczych zawierających losartan lub amlodypinę przez produkt leczniczy Alortia.

### Obliczenia własne Agencji

W ramach obliczeń własnych, opierając się na założeniach wnioskodawcy, przeprowadzono dodatkowo analizę wpływu na budżet z perspektywy pacjenta. Wyniki analizy wskazują na wzrost wydatków po stronie pacjentów, w przypadku objęcia refundacją produktu leczniczego Teldipin. Koszty inkrementalne wynoszą ok. 230 tys. zł w I. roku i ok. 360 tys. zł w II. roku refundacji.



Dodatkowo w ramach obliczeń własnych Agencji przeprowadzono dodatkową analizę wpływu na budżet, wykorzystując dane NFZ. W tym wariantcie analizy zmniejszenie wydatków dla płatnika publicznego wynoszą odpowiednio ok. [ ] zł i ok. [ ] zł w I. i II. roku refundacji. Natomiast z perspektywy pacjenta nastąpi zwiększenie wydatków odpowiednio o ok. [ ] zł i ok. [ ] zł w I. i w II. roku refundacji. Wyniki są zbliżone do wyników analizy wnioskodawcy w wariantcie maksymalnym.

### **Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

Brak uwag.

### **Uwagi do zapisów programu lekowego**

Nie dotyczy.

### **Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej**

*Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej w ocenianych wskazaniach.*

*Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.*

Wyniki analizy wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do świadczeń ze środków publicznych, przedstawionej przez wnioskodawcę nie wykazały wzrostu kosztów refundacji (z budżetu na refundację leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobów medycznych), w związku z czym, zgodnie z przepisami ustawy o refundacji, wnioskodawca nie przedstawił analizy racjonalizacyjnej.

### **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

Odnaleziono 5 rekomendacji postępowania klinicznego, w których odniesiono się do leczenia nadciśnienia tętniczego z ryzykiem wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych i/lub z jednoczesną terapią pozahipotensyjną:

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 9 wytycznych dotyczących postępowania terapeutycznego w leczeniu nadciśnienia tętniczego:

- Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego (PTNT)/Polskie Towarzystwo Kardiologiczne (PTK) 2017 oraz PTNT 2015;
- European Society of Hypertension (ESH) 2013;
- World Health Organization (WHO) 2007;
- International Society of Hypertension (ISH) and American Society of Hypertension (ASH) 2014;
- Hypertension Canada Guidelines Committee (HCGC) 2017;
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2016;
- American College of Cardiology (ACC) 2017;
- American Medical Association Joint National Committee (AMA JNC) 2014;
- National Heart Foundation of Australia (NHFA) 2016.

Większość odnalezionych wytycznych preferuje preparaty złożone w przypadku stosowania kombinacji dwóch leków. Jako główny powód podaje się uproszczenie terapii i związane z tym lepszą współpracę pacjenta z lekarzem (adherence). Wytyczne nie wskazują na konkretne preparaty. W odnalezionych rekomendacjach nie odniesiono się do preparatu Teldipin ani leku oryginalnego Twynsta. Połączenie telmisartanu z amlodypiną jako przykład preparatu złożonego, SPC (ang. single pill combination) pojawia się jedynie w polskich wytycznych PTNT/PTK 2017, jednakże skojarzenie leków z grupy ARB (do których należy telimsartan) z antagonistami wapnia (do których należy amlodypina) przywoływane jest w większości wytycznych.

W polskich wytycznych PTNT/PTK 2017 „Leki złożone w terapii nadciśnienia tętniczego w Polsce” zaproponowano nowy algorytmie terapii hipotensyjnej, w którym przy stosowaniu kombinacji dwóch leków preferowane są preparaty złożone, SPC (ang. single pill combination). Według wytycznych stosowanie SPC ze względu na mniejszą liczbę tabletek i wygodę dawkowania poprawia współpracę pacjenta z lekarzem (adherence), zarówno mierzoną stopniem stosowania się do zaleceń (compliance), jak i wytrzymałością terapeutyczną (persistence). Ponadto stosowanie SPC może również przyczyniać się do zmniejszenia drugiej poważnej przyczyny niskiej skuteczności leczenia hipotensyjnego, czyli inercji terapeutycznej lekarzy, zmniejszając obawy związane ze stosowaniem kilku leków hipotensyjnych jednocześnie. Według wytycznych silną rekomendację preferowania SPC w przypadkach stosowania leczenia skojarzonego należy przyjąć na zasadzie „zdroworozsądkowej”, gdyż lepszy compliance pacjentów przekłada się na lepszą skuteczność hipotensyjną.

Polskie wytyczne PTNT 2015 „Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym” rekomendowanie preparatów złożonych również opierają na wyższym compliance. Według PTNT 2015 stosowanie leków złożonych upraszcza schemat terapii, co jest jedną z metod poprawy kontroli ciśnienia tętniczego u chorych z nadciśnieniem ze względu na lepszą współpracę z chorym, a także ma znaczenie w leczeniu osób w podeszłym wieku, u których terapia powinna być uproszczona ze względu na obniżoną sprawność intelektualną.

Odnaleziono 4 rekomendacje refundacyjne dotyczące leku Twynsta, będącego lekiem oryginalnym w stosunku do Teldipinu:

- Haute Autorite de Sante (HAS) 2015;
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) 2011;
- Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) 2011;
- Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) 2018.

Wszystkie powyższe rekomendacje pozytywnie odnosiły się do finansowania ze środków publicznych leku Twynsta. W rekomendacji CADTH z 2011 roku zwracano uwagę głównie na biorównoważność produktu złożonego i stosowanych razem produktów prostych, zawierających te same substancje czynne oraz niższy koszt produktu złożonego w stosunku do terapii skojarzonej. Z kolei w australijskiej rekomendacji PBAC zalecono obniżenie ceny leku złożonego do poziomu nieprzekraczającego kosztu terapii skojarzonej TELM i AMLO w analogicznych dawkach.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Teldipin jest refundowany w 3 UE i EFTA (na 31 wskazanych): Bułgaria, Estonia, Słowacja. W tym w 2 krajach o poziomie PKB *per capita* zbliżonym do Polski: Estonia, Słowacja. Poziom refundacji ze środków publicznych wynosi od 50% do 90%. W Estonii finansowanie leku Teldipin jest ograniczone do określonych wskazań (I10-I13; I15). W żadnym kraju nie jest stosowany instrument podziału ryzyka.

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zleceń z dnia 12.04.2018 r. i 20.04.2018 r. Ministra Zdrowia (znaki pism: PLR.4600.349.2018.7.MB, PLR.4600.350.2018.7.MB, PLR.4600.351.2018.9.MB, PLR.4600.440.2018.5.PB), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Teldipin

(telmisartanum+amlodipinum), tabletki, 80 mg + 5 mg, 28 tabl., kod EAN: 5909991338701; Teldipin (telmisartanum+amlodipinum), tabletki 80 mg + 10 mg, 28 tabl., kod EAN: 5909991338787; Teldipin (telmisartanum+amlodipinum), tabletki 40 mg + 10 mg, 28 tabl., kod EAN: 5909991338626; Teldipin (telmisartanum+amlodipinum), tabletki 40 mg + 5 mg, 28 tabl., kod EAN: 5909991338541 w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego pierwotnego u pacjentów, u których ciśnienie tętnicze jest odpowiednio kontrolowane podczas jednoczesnego stosowania telmisartanu i amlodypiny w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 65/2018 z dnia 25 czerwca 2018 roku w sprawie oceny leku Teldipin (telmisartan + amlodypina) we wskazaniu: leczenie zastępcze nadciśnienia tętniczego pierwotnego u pacjentów, u których ciśnienie tętnicze jest odpowiednio kontrolowane podczas jednoczesnego stosowania telmisartanu i amlodypiny w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym

## Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 65/2018 z dnia 25 czerwca 2018 roku w sprawie oceny leku Teldipin (telmisartan + amlodypina) we wskazaniu: leczenie zastępcze nadciśnienia tętniczego pierwotnego u pacjentów, u których ciśnienie tętnicze jest odpowiednio kontrolowane podczas jednoczesnego stosowania telmisartanu i amlodypiny w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym
2. Raport nr OT.4330.7.2018. Wniosek o objęcie refundacją leku Teldipin (telmisartan + amlodypina) we wskazaniu: leczenie zastępcze nadciśnienia tętniczego pierwotnego u pacjentów, u których ciśnienie tętnicze jest odpowiednio kontrolowane podczas jednoczesnego stosowania telmisartanu i amlodypiny w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym. Analiza weryfikacyjna.